

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Oktober 2005 (06.10.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/092849 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 207/12**,
403/12, A61K 31/401, 31/4025, A61P 7/02

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/002306

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. März 2005 (04.03.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 014 945.3 26. März 2004 (26.03.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MEDERSKI, Werner**
[DE/DE]; Katzenelnbogenweg 1, 64673 Zwingenberg
(DE). **TSAKLAKIDIS, Christos** [GR/DE]; Im Langge-
wann 54, 69469 Weinheim (DE). **DORSCH, Dieter**
[DE/DE]; Koenigsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ram-
stadt (DE). **CEZANNE, Bertram** [DE/DE]; Bahnstrasse
74, 64546 Moerfelden-Walldorf (DE). **GLEITZ, Jo-
hannes** [DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

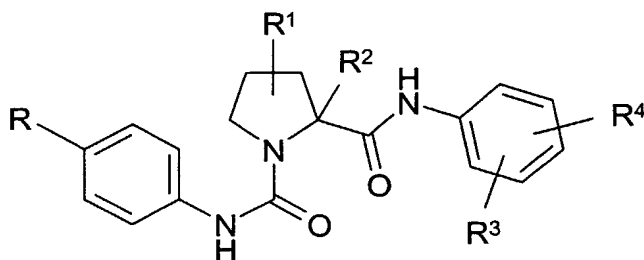
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PROLINYL DERIVATIVES FOR TREATING THROMBOSIS

(54) Bezeichnung: PROLINYLDERIVATE ZUR BEHANDLUNG VON THROMBOSE



(I) (57) Abstract: The invention relates to novel
compounds of formula (I), in which R, R¹, R², R³ and
R⁴ are defined as cited in claim 1. Said compounds are
inhibitors of the coagulation factor Xa and can be used
for the prophylaxis and/or treatment of thromboembolic
diseases and for the treatment of tumours.

(57) Zusammenfassung: Neue Verbindungen
der Formel (I), worin R, R¹, R², R³ und R⁴ die in
Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und
können zur Prophylaxe und/oder Therapie von

thromboembolischen Erkrankungen und zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

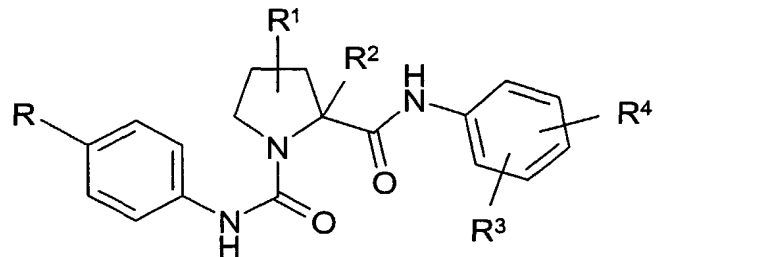
WO 2005/092849 A1

PROLINYLDERIVATE ZUR BEHANDLUNG VON THROMBOSE

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5

10



worin

R Hal, $-C\equiv C-H$, $-C\equiv C-A$ oder OA,

R¹ H, =O, Hal, A, OH, OA, A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO-,
 Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-, A-CONH-, A-CONA-,
 Ph-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂,
 CONHA, CON(A)₂, O-Allyl, O-Propargyl, O-Benzyl,
 =N-OH, =N-OA oder =CF₂,

20

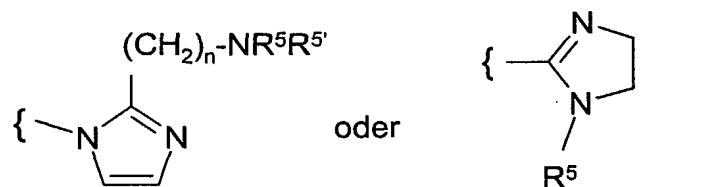
R² H oder A,

Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A, OA,
 OH oder Hal substituiertes Phenyl,

R³ H, Hal oder A,

25

R⁴ $-C_6H_4-(CH_2)_n-NR^5R^{5'}$, $-C(=NR^5)NR^4R^{5'}$,



30

R⁵, R^{5'} jeweils unabhängig voneinander H oder A,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-12 C-
 Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor
 ersetzt sein können,

35

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1, 2 oder 3,

bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen
15 Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

25 Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 oder WO 00/71516 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben.
30 Aromatische Heterocyklen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoiminomethyl)-phenylalkyl]-azaheterocyclamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben.

35 Andere Carbonsäureamidderivate sind aus WO 02/48099 und WO 02/57236 bekannt, andere Pyrrolidinderivate sind in WO 02/100830 beschrieben.

Weitere heterocyclische Derivate kennt man aus der WO 03/045912. Pyrrolidinderivate als Inhibitoren des Endothelin-Converting-Enzyms sind aus der WO 02/06222 bekannt.

5 Pyrrolidinderivate als Cholecystokinin- und Gastrin-Inhibitoren sind in der US 5,340, 801 beschrieben. Andere Pyrrolidinderivate kennt man aus WO 01/044192.

10 Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktivierter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

15 Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine
20 Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

25 Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* **1996**, 94, 1705-1712 erfolgen.

Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

35 Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und anti-

thrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* **1990**, 63, 220-223 beschrieben.

5

Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* **1994**, 71, 314-319 erfolgen.

10 Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende
15 Thrombinbildung.

Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der
20 Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* **1996**, 84, 73-81 beschrieben.

Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

25

Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* **1998**, 273, 12089-12094
35 beschrieben.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

5 Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und N.R.Lemoine in Biomed. Health Res. (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt.

Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine anti-tumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:

10 K.M. Donnelly et al. in Thromb. Haemost. 1998; 79: 1041-1047;
E.G. Fischer et al. in J. Clin. Invest. 104: 1213-1221 (1999);
15 B.M. Mueller et al. in J. Clin. Invest. 101: 1372-1378 (1998);
M.E. Bromberg et al. in Thromb. Haemost. 1999; 82: 88-92

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur
20 Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle
25 Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller
30 Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialen Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur
35 Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

5 Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden
10 weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich
15 Arthritis, sowie Diabetes.

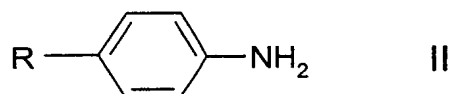
Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Migräne (F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-
20 47).
Darüberhinaus können sie zur Behandlung von Tinnitus verwendet werden. Die Verwendung von Antikoagulantien bei der Tinnitustherapie ist von R. Mora et al. in International Tinnitus Journal (2003), 9(2), 109-111 beschrieben.

25 Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem
30 "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder nachher gegeben.

35 Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuauftreten der Thrombenbildung zu verhindern.

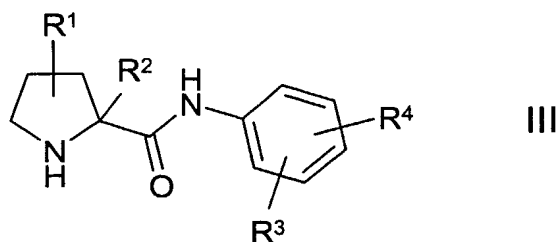
Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

- 5 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-16 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß
- 10 man
- a) eine Verbindung der Formel II



worin R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

- 20 mit einem Chloroformiatderivat zu einem intermediären Carbamatderivat umgesetzt,
- das anschließend mit einer Verbindung der Formel III

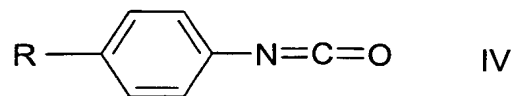


- 30 worin
- R¹, R², R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
- umgesetzt wird,
- 35 oder

b) eine Verbindung der Formel III

mit einer Verbindung der Formel IV

5



worin

10

R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

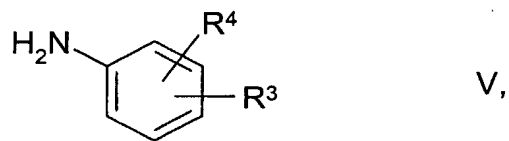
umsetzt,

15

oder

c) eine Verbindung der Formel V

20

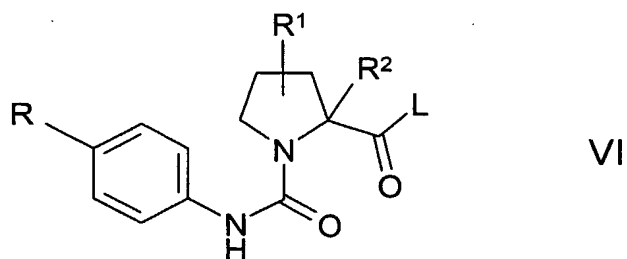


25

worin R^3 und R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel VI

30



35

worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

R, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000.

Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

5 Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.
Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R, R¹, R², R³, R⁴, die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

10 A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl. A bedeutet auch Cycloalkyl.

20 Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.
A bedeutet daher auch bevorzugt Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

30 R bedeutet vorzugsweise Hal oder $-C\equiv C-H$.

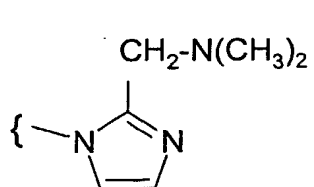
R¹ bedeutet vorzugsweise H, =O (Carbonylsauerstoff), Hal, A, OH oder OA, besonders bevorzugt OH oder OA.

35 R² bedeutet vorzugsweise H.
R³ bedeutet vorzugsweise H oder Hal.

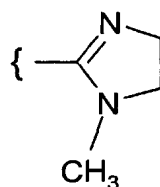
R^4 bedeutet vorzugsweise

$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,

5



oder



10

R^5 , R^5 bedeuten vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.

15

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

20

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ig ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I

25

in Ia R Hal oder $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ bedeutet;

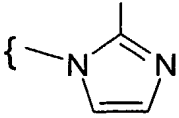
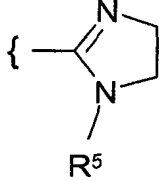
30

in Ib R^1 H, =O, Hal, A, OH oder OA, bedeutet;

in Ic R^1 OH oder OA bedeutet;

35

in Id R^3 H oder Hal bedeutet;

	in le	$R^5, R^{5'}$	jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeuten;
5	in lf	R^3	H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeutet;
10	in lg	R	Hal oder $-C \equiv C-H$,
		R^1	OH oder OA
		R^2	H oder A,
		R^3	H oder Hal,
		R^4	$-C_6H_4-(CH_2)_n-NR^5R^{5'}$, $-C(=NR^5)NR^4R^{5'}$,
15			<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;"> $(CH_2)_n-NR^5R^{5'}$  </div> <div style="margin: 0 10px;">oder</div> <div style="text-align: center;">  </div> </div>
20		$R^5, R^{5'}$	jeweils unabhängig voneinander H oder A,
		A	unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-12 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
25		Hal	F, Cl, Br oder I,
		n	0, 1, 2 oder 3,
			bedeuten;

30 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)

35

beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

5

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

10

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit einem Chloroformiatderivat, z.B. 4-Nitrophenylchlorformiat zu einem intermediären Carbamat umsetzt und anschließend mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

15

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

20

25

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Wasser; Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether

30

35

(Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I können auch erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel III mit Verbindungen der Formel IV umsetzt.

Dies erfolgt unter Bedingungen wie oben beschrieben. Die Ausgangsverbindungen der Formel IV sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I können auch erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel V mit Verbindungen der Formel VI umsetzt. In den Verbindungen der Formel VI bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy). Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben. Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines
5 anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente der Formel
10 IV kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether,
20 Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF);
25 Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

30 Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

Pharmazeutische Salze und andere Formen

Die genannten erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfaßt die vorliegende

5 Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche

10 Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt. Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, läßt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, daß man die Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden

15 Basenadditionssalz umsetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat; sowie

20 verschiedene organische Basen wie Piperidin, Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der Formel I lassen sich Säureadditionssalze dadurch bilden, daß man diese Verbindungen mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen

25 Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie

30 Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Arginat, Aspartat,

35 Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat,

5 Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Iodid, Isethionat, Isobutytrat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

Weiterhin zählen zu den Basensalzen der erfindungsgemäßen
15 Verbindungen Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-, Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetallsalze Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die
20 sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine, substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B. Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin,
30 Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine
35 Einschränkung darstellen soll.

Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C₁-C₄) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C₁-C₄)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C₁₀-C₁₈)Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C₁-C₄)Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemisuccinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, daß man die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche Weise das Salz darstellt. Die freie Base läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet. Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevor-

zugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

5 Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, daß man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure läßt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien
10 Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze
15 jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfaßt die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen
20 zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin, Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

25 Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, daß unter dem Ausdruck "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder
30 irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde, verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen,
35 über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik

dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper positiv beeinflussen.

5 Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

10 Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische
15 oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch
20 aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte
25 Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

35 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere

auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

5

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

10

Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

15

20

25

30

35

Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermalem), vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermalem) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet

bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

5 An die orale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeiten; eßbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-
10 in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

So läßt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer
15 Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glyzerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt, indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen
20 Trägerstoff, wie z.B. einem eßbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff können ebenfalls vorhanden sein.

25 Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum, Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform
30 können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfügbarkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

35 Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch

eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke, Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpreßt wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpreßt wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch läßt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepasta, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialien benetzt und durch ein Sieb gepreßt wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengußformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpreßt. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpreßt werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus

einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

5

Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so daß eine gegebene Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wäßrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden.

10

Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nicht-toxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

15

20

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung läßt sich auch so herstellen, daß die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

25

Die Verbindungen der Formel I sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomen-zuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen. Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

30

35

Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit
5 löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden. Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Polyhydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen.
10 Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyran, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

An die transdermale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen
20 Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben.

25 An die topische Verabreichung angepaßte pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

30 Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren
35 Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer

Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

5 Zu den an die topische Applikation am Auge angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wäßrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

10 An die topische Applikation im Mund angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

15 An die rektale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

20 An die nasale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver. Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder 25 Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

30 An die Verabreichung durch Inhalation angepaßte pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

35

An die vaginale Verabreichung angepaßte pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

5 Zu den an die parenterale Verabreichung angepaßten pharmazeutischen Formulierungen gehören wäßrige und nichtwäßrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden
10 Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wäßrige und nichtwäßrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so
15 daß nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

20 Es versteht sich, daß die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können
25 beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.

30 Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Tiers, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer
35 erfindungsgemäßen Verbindung im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis

100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese
5 Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so daß die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon
10 kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se* bestimmt werden.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thrombo-
15 embolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tinnitus, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

20 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren
25 Arzneimittelwirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- 30 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
und
35 (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tinnitus, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen, in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$ (wenn nichts anderes angegeben)

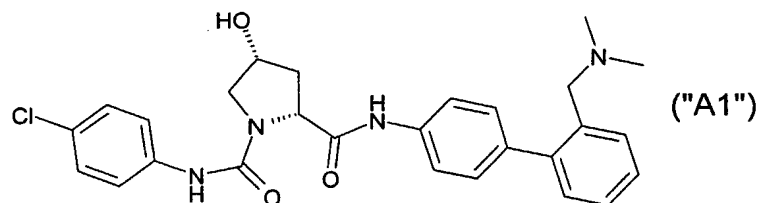
35

Beispiel 1

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-{dimethylaminomethyl}-phenyl)-phenyl]-amid] ("A1")

5

10



Die Herstellung erfolgt analog nachstehendem Schema

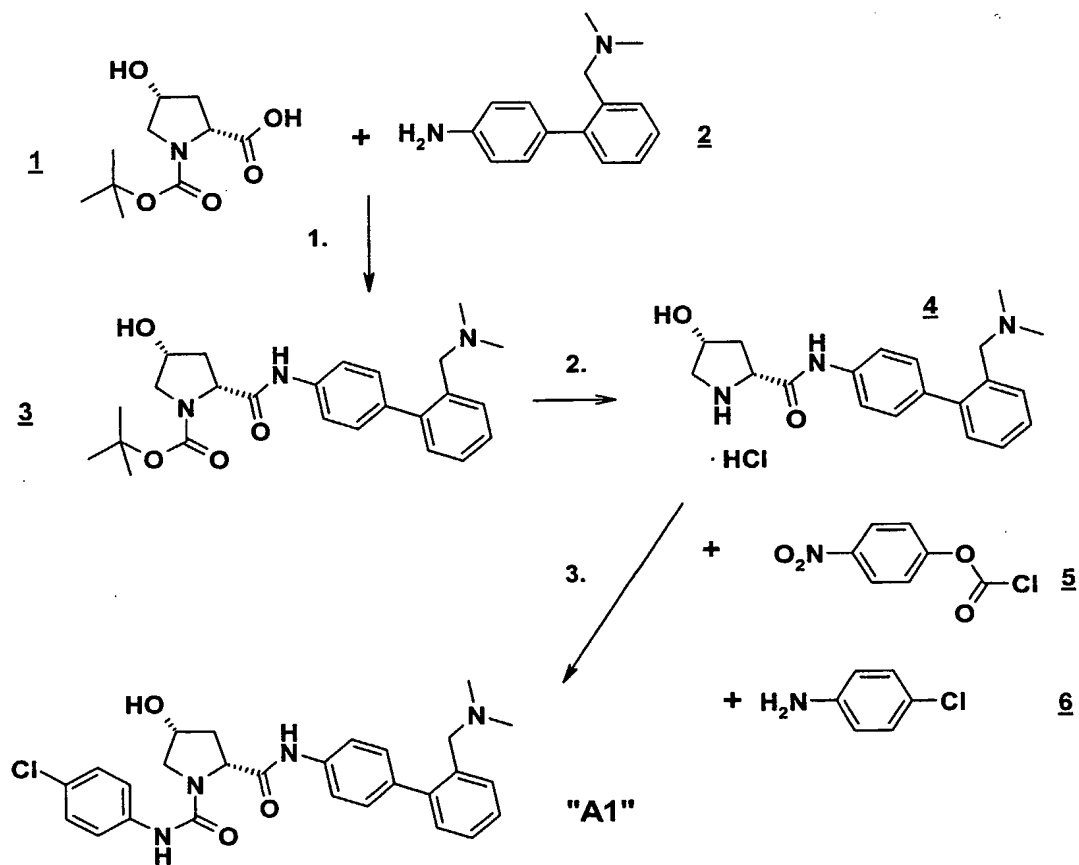
15

20

25

30

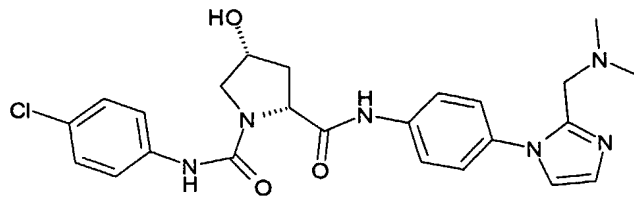
35



1. 4 mmol BOC-4-Hydroxy-prolin 1 als Suspension in 15 mL Toluol werden bei Raumtemperatur nacheinander unter Rühren mit 4 mmol 2'-Dimethylaminomethyl-biphenyl-4-ylamin 2 und 4 mmol Ethyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin-1-carboxylat versetzt. Anschliessend wird bei dieser Temperatur 18 h gerührt. Danach wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält so BOC-prolin-biphenylamin-derivat 3 als Rohprodukt.
2. 3 mmol 3 werden in 20 mL Dioxan gelöst und bei Raumtemperatur mit 20 mL 4 N HCl in Dioxan versetzt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält so das Prolin-biphenylamin-derivat-Hydrochlorid 4 als Rohprodukt.
3. 1 mmol 4-Nitrophenylchlorformiat 5, 1 mmol 4-Chloranilin und 1 mmol Pyridin in 10 mL Dichlormethan werden unter Stickstoffatmosphäre 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend werden 1 mmol 4 und 3 mmol N-Ethyl-diisopropylamin in 5 mL Dichlormethan zugegeben. Die entstandene Suspension wird noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält so "A1".

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

- (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-{dimethylaminomethyl}-phenyl)-phenyl]-amid},
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(2-{dimethylaminomethyl}-phenyl)-phenyl]-amid},
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(2-{dimethylaminomethyl}-phenyl)-phenyl]-amid},
(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-dimethylaminomethyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-amid]



5

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[(4-(2-dimethylaminomethyl-imidazol-1-yl)-phenyl)-amid],

10

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[(2-fluor-4-(2-dimethylaminomethyl-imidazol-1-yl)-phenyl)-amid],

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[(2-fluor-4-(2-dimethylaminomethyl-imidazol-1-yl)-phenyl)-amid].

15

20

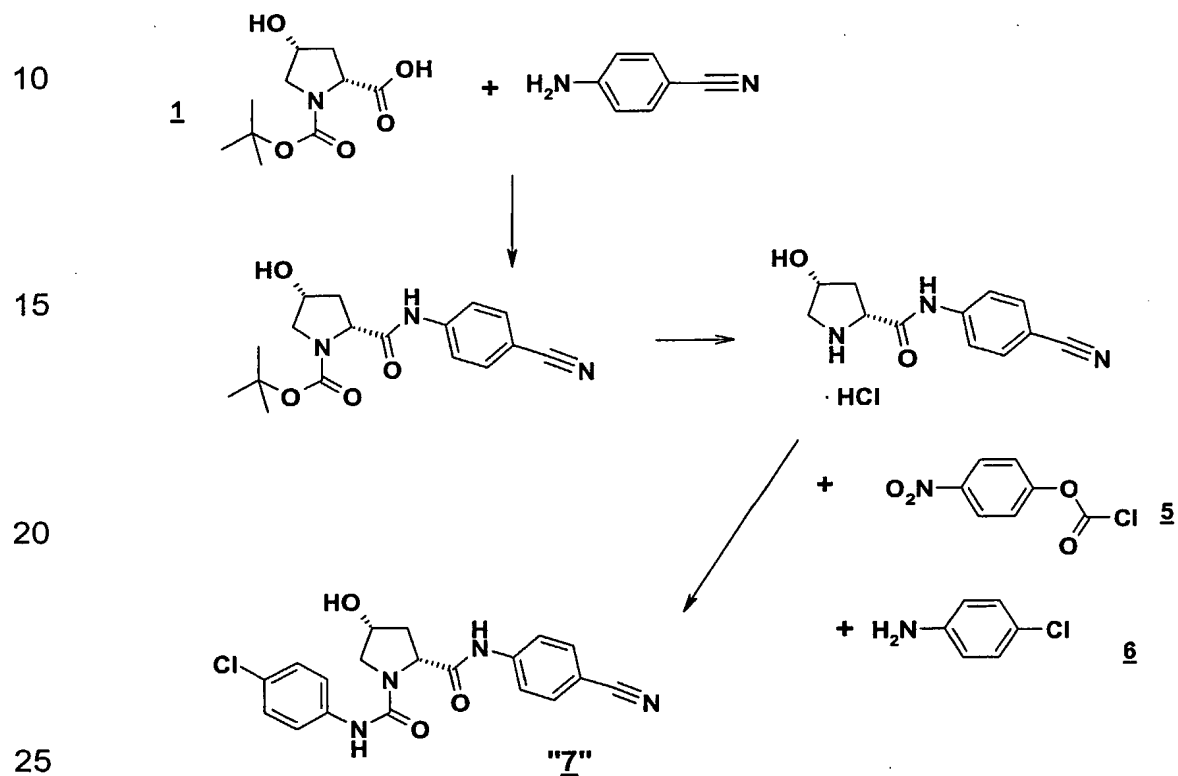
25

30

35

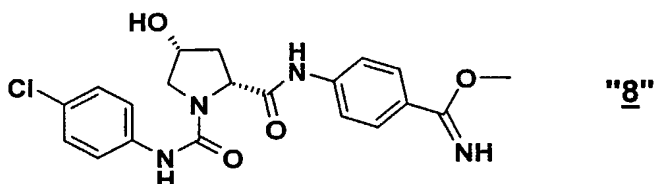
Beispiel 2

Die Herstellung des Zwischenproduktes (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[(4-cyan-phenyl)-amid] ("7") erfolgt analog Beispiel 1 und wie im nachstehenden Schema aufgeführt.



Beispiel 3

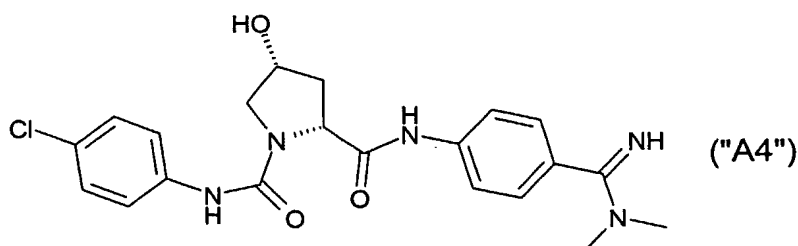
Herstellung des Zwischenproduktes (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[(4-methoxycarbonimidoyl-phenyl)-amid] ("8")



Verbindung "7" wird in trockenem Methanol gelöst. Bei 0° wird die Lösung mit HCl-Gas gesättigt. Man rührt 12 h bei Raumtemperatur nach und erhält nach üblicher Aufarbeitung "8".

Beispiel 4

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[(4-(*N,N*-dimethyl-amidino)-phenyl)-amid] ("A4")



Verbindung "8" wird in trockenem Methanol gelöst. Man gibt 5 Äquivalente Dimethylamin (2M in Methanol) hinzu und erhitzt unter Rückfluß. Nach 1 Stunde arbeitet man wie üblich auf und erhält "A4".

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[(4-(*N,N*-dimethyl-amidino)-phenyl)-amid],

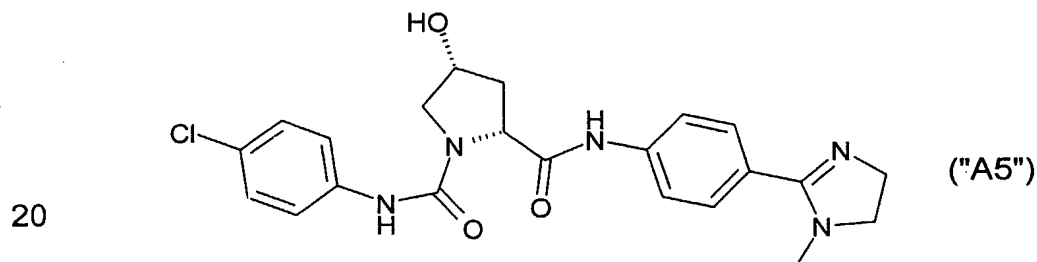
5 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[(2-fluor-4-(*N,N*-dimethyl-amidino)-phenyl)-amid],

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[(2-fluor-4-(*N,N*-dimethyl-amidino)-phenyl)-amid].

10 **Beispiel 5**

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[(4-(1-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-phenyl)-amid] ("A5")

15



25 Verbindung "8" wird in trockenem Methanol gelöst. Man gibt 3 Äquivalente N-Methyl-ethan-1,1-diamin hinzu und erhitzt unter Rückfluß. Nach 1 Stunde arbeitet man wie üblich auf und erhält "A5".

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

30 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[(2-fluor-4-(1-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-phenyl)-amid],

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[(4-(1-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-phenyl)-amid],

35 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[(2-fluor-4-(1-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-phenyl)-amid].

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

15 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

25 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

30 Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20

25

30

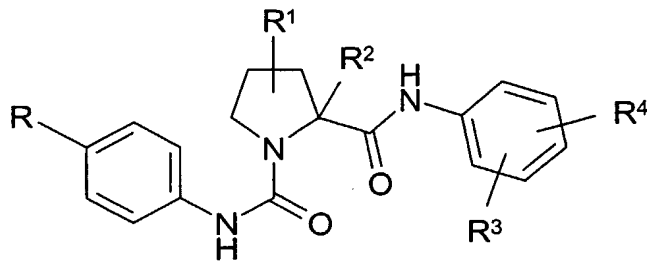
35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

10



worin

R Hal, $-C \equiv C-H$, $-C \equiv C-A$ oder OA,

R¹ H, =O, Hal, A, OH, OA, A-COO-, Ph-(CH₂)_n-COO-,
 15 Cycloalkyl-(CH₂)_n-COO-, A-CONH-, A-CONA-,
 Ph-CONA-, N₃, NH₂, NO₂, CN, COOH, COOA, CONH₂,
 CONHA, CON(A)₂, O-Allyl, O-Propargyl, O-Benzyl,
 =N-OH, =N-OA oder =CF₂,

20

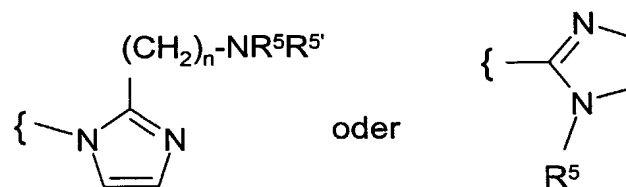
R² H oder A,

Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreimal durch A,
 OA, OH oder Hal substituiertes Phenyl,

R³ H, Hal oder A,

25

R⁴ $-C_6H_4-(CH_2)_n-NR^5R^5$, $-C(=NR^5)NR^5R^5$,



30

R⁵, R^{5'} jeweils unabhängig voneinander H oder A,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-
 12 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F
 und/oder Chlor ersetzt sein können,

35

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1, 2 oder 3,

- bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
5 Verhältnissen.
2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin
R Hal oder $-C \equiv C-H$ bedeutet,
10 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, worin
15 R^1 H, =O, Hal, A, OH oder OA
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
20 Verhältnissen.
4. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-3, worin
25 R^1 OH oder OA
bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
- 30 5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-4, worin
 R^3 H oder Hal bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
35 Verhältnissen.

6. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1-5, worin R^5 , $R^{5'}$ jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen bedeuten, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

7. Verbindungen nach Anspruch 1, worin

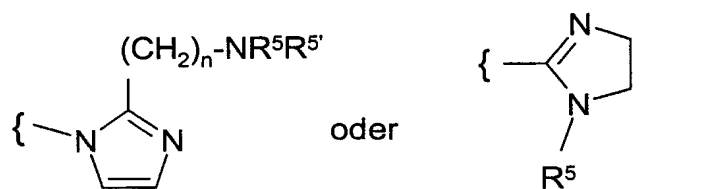
R Hal oder $-C \equiv C-H$,

R^1 OH oder OA

R^2 H oder A,

R^3 H oder Hal,

R^4 $-C_6H_4-(CH_2)_n-NR^5R^{5'}$, $-C(=NR^5)NR^4R^{5'}$,



R^5 , $R^{5'}$ jeweils unabhängig voneinander H oder A,

A unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-12 C-Atomen, worin auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1, 2 oder 3,

bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

8. Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-{dimethylaminomethyl}-phenyl)-phenyl]-amid},

5 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-{dimethylaminomethyl}-phenyl)-phenyl]-amid},

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(2-{dimethylaminomethyl}-phenyl)-phenyl]-amid},

10 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(2-{dimethylaminomethyl}-phenyl)-phenyl]-amid},

15 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-dimethylaminomethyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-amid],

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[4-(2-dimethylaminomethyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-amid],

20 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(2-dimethylaminomethyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-amid],

25 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(2-dimethylaminomethyl-imidazol-1-yl)-phenyl]-amid],

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[4-(N,N-dimethyl-amidino)-phenyl]-amid],

30 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[4-(N,N-dimethyl-amidino)-phenyl]-amid],

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(N,N-dimethyl-amidino)-phenyl]-amid],

35 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[[2-fluor-4-(N,N-dimethyl-amidino)-phenyl]-amid],

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[(4-(1-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-phenyl)-amid],

5 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-chlor-phenyl)-amid]-2-[(2-fluor-4-(1-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-phenyl)-amid],

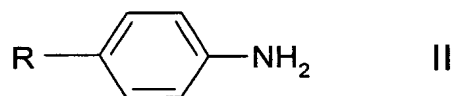
10 (2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[(4-(1-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-phenyl)-amid],

(2R,4R)-4-Hydroxy-pyrrolidin-1,2-dicarbonsäure-1-[(4-ethinyl-phenyl)-amid]-2-[(2-fluor-4-(1-methyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-phenyl)-amid],

15 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20 9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-8 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

25 a) eine Verbindung der Formel II



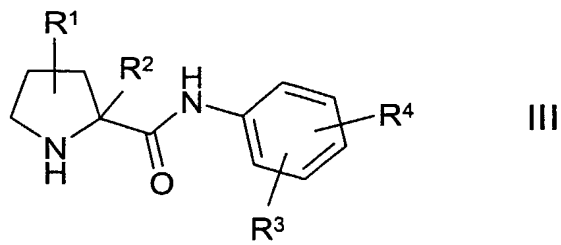
30

worin R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

35 mit einem Chloroformiatderivat zu einem intermediären Carbamatderivat umsetzt,

das anschließend mit einer Verbindung der Formel III

5



10

worin

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt wird,

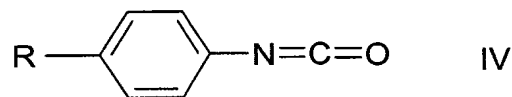
oder

15

b) eine Verbindung der Formel III

mit einer Verbindung der Formel IV

20



worin

25

R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

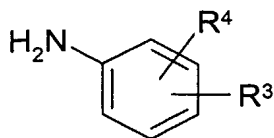
umsetzt,

oder

30

c) eine Verbindung der Formel V

35



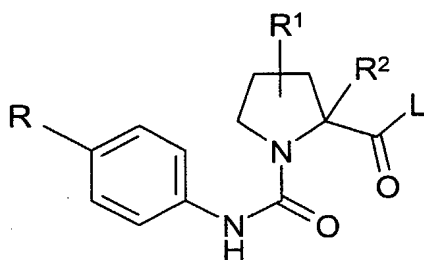
V,

5

worin R^3 und R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel VI

10



VI

15

worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

20

R, R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

25

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

30

10. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der
Ansprüche 1 bis 9 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.

11. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der
Ansprüche 1 bis 9 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.

35

- 5 12. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
- 10 13. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.
- 15 14. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tinnitus, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.
- 20 15. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- 25 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- 30 (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.
- 35 16. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 und/oder ihrer pharmazeutisch

verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere,
einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen,
myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie,
5 Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio
intermittens, Migräne, Tinnitus, Tumoren, Tumorerkrankungen
und/oder Tumormetastasen,
in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

10

15

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/002306

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D207/12 C07D403/12 A61K31/401 A61K31/4025 A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/045912 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC; BIGGE, CHRISTOPHER, FRANKLIN; DUDLEY, DANE) 5 June 2003 (2003-06-05) cited in the application examples 18,108 page 63, lines 5,6 page 63, lines 14,15 claims 12,13	1-16
A	WO 00/71515 A (COR THERAPEUTICS, INC) 30 November 2000 (2000-11-30) cited in the application examples 15,35,35 claims 5-20	1,10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 May 2005

Date of mailing of the international search report

23/05/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seitner, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/002306

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03045912	A	05-06-2003	AU 2002365313 A1	10-06-2003
			BR 0214519 A	13-10-2004
			CA 2468715 A1	05-06-2003
			EP 1465864 A1	13-10-2004
			HR 20040470 A2	31-10-2004
			HU 0402529 A2	29-03-2005
			WO 03045912 A1	05-06-2003
			US 2003162787 A1	28-08-2003
<hr/>				
WO 0071515	A	30-11-2000	AU 5283600 A	12-12-2000
			AU 5284000 A	12-12-2000
			CA 2371904 A1	30-11-2000
			CA 2374788 A1	30-11-2000
			EP 1185511 A2	13-03-2002
			EP 1185512 A2	13-03-2002
			JP 2003500390 T	07-01-2003
			JP 2003500391 T	07-01-2003
			WO 0071515 A2	30-11-2000
			WO 0071516 A2	30-11-2000
			US 6673817 B1	06-01-2004
<hr/>				

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/002306

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D207/12 C07D403/12 A61K31/401 A61K31/4025 A61P7/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/045912 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC; BIGGE, CHRISTOPHER, FRANKLIN; DUDLEY, DANE) 5. Juni 2003 (2003-06-05) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 18,108 Seite 63, Zeilen 5,6 Seite 63, Zeilen 14,15 Ansprüche 12,13	1-16
A	WO 00/71515 A (COR THERAPEUTICS, INC) 30. November 2000 (2000-11-30) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 15,35,35 Ansprüche 5-20	1,10

☐

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. Mai 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23/05/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seitner, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/002306

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03045912	A	05-06-2003	AU 2002365313 A1	10-06-2003
			BR 0214519 A	13-10-2004
			CA 2468715 A1	05-06-2003
			EP 1465864 A1	13-10-2004
			HR 20040470 A2	31-10-2004
			HU 0402529 A2	29-03-2005
			WO 03045912 A1	05-06-2003
			US 2003162787 A1	28-08-2003

WO 0071515	A	30-11-2000	AU 5283600 A	12-12-2000
			AU 5284000 A	12-12-2000
			CA 2371904 A1	30-11-2000
			CA 2374788 A1	30-11-2000
			EP 1185511 A2	13-03-2002
			EP 1185512 A2	13-03-2002
			JP 2003500390 T	07-01-2003
			JP 2003500391 T	07-01-2003
			WO 0071515 A2	30-11-2000
			WO 0071516 A2	30-11-2000
			US 6673817 B1	06-01-2004
